ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cayston 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cayston contient de l'aztréonam lysine (formée *in situ* à partir de 75 mg d'aztréonam) sous forme de poudre lyophilisée stérile dans un flacon et une ampoule de 1 ml de solvant stérile (0,17 % M/V de chlorure de sodium). Après reconstitution de la poudre à l'aide du solvant, la solution pour inhalation par nébuliseur contient 75 mg d'aztréonam (sous forme de lysine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur.

Poudre lyophilisée de couleur blanche à blanchâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cayston est indiqué dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les patients doivent utiliser un bronchodilatateur avant chaque prise de Cayston. Les bronchodilatateurs à action rapide peuvent être pris entre 15 minutes et 4 heures avant l'administration de chaque prise de Cayston et les bronchodilatateurs de longue durée d'action, entre 30 minutes et 12 heures avant.

Pour les patients prenant plusieurs traitements par inhalation, il est recommandé d'observer l'ordre d'administration suivant :

1. bronchodilatateur
2. mucolytiques
3. et en dernier, Cayston.

Adultes

La dose recommandée chez l'adulte est de 75 mg trois fois par 24 heures pendant 28 jours.

Les doses doivent être prises à 4 heures d'intervalle au moins.

Cayston peut être pris en cycles répétés de 28 jours de traitement suivis chacun de 28 jours sans traitement.

Population pédiatrique

Cayston est indiqué chez les enfants âgés de 6 ans et plus.
Dans les études cliniques conduites avec Cayston, les patients de moins de 6 ans ont été exclus. La sécurité et l'efficacité de Cayston chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. La posologie chez les enfants âgés de 6 ans et plus est la même que chez les adultes. Elle ne dépend pas du poids corporel et n'est pas ajustée en fonction de l'âge. Pour les données actuellement disponibles, voir la rubrique 5.1.

Personnes âgées
Les études cliniques conduites avec Cayston n'ayant pas inclus de patients traités avec Cayston âgés de 65 ans ou plus, il n'a pas pu être déterminé si ces derniers répondent au traitement différemment par rapport aux patients plus jeunes. Si Cayston doit être prescrit chez le sujet âgé, alors la posologie sera la même que chez l'adulte.

Insuffisance rénale

L'aztréonam est excrété par voie rénale ; par conséquent l'administration de Cayston chez l'insuffisant rénal (créatinine sérique > 2 fois la limite supérieure de la normale) doit être faite avec prudence. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale, la concentration systémique de l'aztréonam après administration inhalée de Cayston étant très faible (environ 1 % de la concentration atteinte avec une dose de 500 mg d'aztréonam injectable).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Cayston en cas d'insuffisance hépatique sévère (ALAT ou ASAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.

Mode d'administration

Cayston est administré exclusivement par voie inhalée.

Cayston doit être utilisé exclusivement avec le nébuliseur Altera et le tamis générateur d'aérosols Altera raccordé à une unité de commande eBase ou eFlow rapid. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions allergiques

En cas de réaction allergique à Cayston, arrêter l'administration du médicament et instaurer le traitement approprié. L'apparition d'une éruption cutanée peut être le signe d'une réaction allergique à Cayston.

Une réaction croisée est possible en cas d'antécédents d'allergie aux antibiotiques de type bêta-lactamines, tels que pénicillines, céphalosporines et/ou carbapénèmes. Les données chez l'animal et l'homme montrent un faible risque de réaction croisée entre l'aztréonam et les bêta-lactamines.

L'aztréonam, de la classe des monobactames, n'est que faiblement immunogène. Il est toutefois conseillé de procéder avec prudence en cas d'administration de Cayston à des patients ayant des antécédents d'allergie aux bêta-lactamines.

Les effets indésirables rares et sévères qui suivent ont été signalés à la suite de l'utilisation parentérale d'autres produits contenant de l'aztréonam : syndrome de Lyell, anaphylaxie, purpura, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, urticaire, pétéchies, prurit, diaphorèse.

Bronchospasme

Le bronchospasme (une diminution rapide du VEMS ≥ 15 %) est une complication associée aux traitements par nébuliseurs. Des cas de bronchospasme ont été rapportés après l'administration de Cayston (voir rubrique 4.8). Les patients doivent utiliser un bronchodilatateur avant chaque administration de Cayston. En cas de bronchospasme suspecté d'être lié à une réaction allergique, des mesures appropriées doivent être prises (voir le paragraphe « Réactions allergiques » ci-dessus).

Hémoptysie

L'inhalation de solutions nébulisées peut provoquer une toux réflexe. L'utilisation de Cayston chez les patients pédiatriques atteints de mucoviscidose a été associée à une hémoptysie au cours des cycles de traitement et pourrait avoir aggravé des pathologies sous-jacentes. Cayston ne doit être administré chez les patients atteints de mucoviscidose avec une hémoptysie en cours que s'il est considéré que les bénéfices du traitement priment sur les risques de déclencher une nouvelle hémorragie.

Autres précautions

L'efficacité n'a pas été établie chez les patients ayant un VEMS > 75 % de la valeur théorique. Ont également été exclus des études cliniques les patients chez lesquels *Burkholderia cepacia* a été isolé dans les expectorations au cours des 2 années précédentes.

L'aztréonam injectable ne doit pas être utilisé dans les nébuliseurs Altera ou autres nébuliseurs. L'aztréonam injectable n'a pas été développé pour une administration par inhalation ; il contient de l'arginine, une substance pouvant provoquer une inflammation pulmonaire.

Résistance à l'aztréonam, à d'autres antibiotiques et micro-organismes apparus sous traitement

La prolifération de *P. aeruginosa* résistant aux antibiotiques et la surinfection par d'autres agents pathogènes constituent des risques potentiels associés au traitement antibiotique. Le développement d'une résistance lors du traitement par l'aztréonam inhalé peut restreindre les alternatives thérapeutiques en cas d'exacerbations aiguës. Une réduction de la sensibilité de *P. aeruginosa* à l'aztréonam et à d'autres bêta-lactamines a été observée dans des études cliniques conduites avec Cayston. Dans une étude clinique de 24 semaines contrôlée évaluant Cayston *versus* un comparateur actif, des augmentations de la CMI_{90} ont été observées pour tous les isolats de *P. aeruginosa*, ainsi que des augmentations du pourcentage de patients chez lesquels *P. aeruginosa* était résistant (CMI supérieure à la concentration critique par voie parentérale) à l'aztréonam, à au moins une bêta-lactamine et à l'ensemble des 6 bêta-lactamines testées (voir rubrique 5.1). Cependant, la baisse de la sensibilité de *P. aeruginosa* n'était pas prédictive de l'efficacité clinique de Cayston lors de l'étude. Chez les patients infectés par un *P. aeruginosa* multi-résistant, une amélioration des symptômes respiratoires et de la fonction pulmonaire a été observée après traitement par Cayston. L'émergence d'une résistance de *P. aeruginosa* à la suite de l'utilisation parentérale d'aztréonam ou d'autres bêta-lactamines peut potentiellement avoir des conséquences sur le traitement des exacerbations pulmonaires aiguës par des antibiotiques systémiques.

Une prévalence accrue de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), de *S. aureus* sensible à la méthicilline (SASM), d'*Aspergillus* et de *Candida* a été observée au cours du temps chez

les patients ayant reçu plusieurs cycles de traitement par Cayston. Dans la littérature, il est fait état d'un lien entre l'isolement persistant de SARM et de moins bons résultats cliniques. Au cours des études cliniques avec Cayston, l'isolement de SARM n'a pas entraîné d'aggravation de la fonction pulmonaire.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant, aucun signe d'interaction médicamenteuse n'a été décelé lors des études cliniques au cours desquels Cayston a été administré en concomitance avec des bronchodilatateurs, de la dornase alfa, des enzymes pancréatiques, de l'azithromycine, de la tobramycine, des corticostéroïdes oraux (moins de 10 mg par jour/20 mg tous les deux jours) et des corticostéroïdes inhalés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'aztréonam chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La concentration systémique de l'aztréonam après administration inhalée de Cayston est faible par rapport à une dose standard d'aztréonam injectable (environ 1 % de la concentration atteinte avec une dose de 500 mg d'aztréonam injectable).

Cayston ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'aztréonam.

Allaitement

L'aztréonam est excrété en très faible concentration dans le lait maternel après administration par voie injectable. La concentration systémique de l'aztréonam après administration inhalée de Cayston représente environ 1 % de la concentration atteinte avec une dose standard d'aztréonam injectable. Par conséquent et en raison de sa faible absorption orale, il est attendu que l'exposition à l'aztréonam du nourrisson allaité dont la mère est traitée par Cayston soit probablement extrêmement faible.

Cayston peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les données non cliniques sur l'aztréonam injectable relatives à la fertilité ne montrent aucun effet indésirable.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, étant donnés le profil de sécurité et le mécanisme d'action du produit, aucun effet de Cayston sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est attendu.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

L'évaluation des effets indésirables repose sur quatre études cliniques de phase 3 impliquant des patients atteints de mucoviscidose et présentant une infection chronique à *P. aeruginosa* (n = 539) et

sur des rapports issus de la notification spontanée post commercialisation. Lors de deux études de phase 3 contrôlées *versus* placebo, les patients ont reçu Cayston 75 mg 2 fois (69 patients) ou 3 fois (146 patients) par jour pendant 28 jours. Lors d'une étude de phase 3 de suivi en ouvert, 274 patients ont reçu jusqu'à neuf cycles de traitement de 28 jours par Cayston 75 mg 2 ou 3 fois par jour. Dans une étude de phase 3 contrôlée *versus* un comparateur actif, 136 patients ont reçu jusqu'à trois cycles de traitement de 28 jours par Cayston 75 mg 3 fois par jour durant la phase randomisée ; un groupe supplémentaire de 65 patients a reçu jusqu'à trois cycles de traitement de 28 jours dans une phase d'extension en ouvert.

Dans les deux études cliniques de phase 3 contrôlées *versus* placebo, les effets indésirables de Cayston les plus fréquents ont été : toux (58 %), congestion nasale (18 %), sifflement (15 %), douleur pharyngolaryngée (13 %), fièvre (12 %) et dyspnée (10 %).

Une diminution rapide du VEMS ≥ 15 % est une complication associée aux traitements par nébulisation, y compris Cayston (voir rubrique 4.4).

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement d'après les données issues des études cliniques et de l'expérience depuis la commercialisation sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Très fréquent :	toux, congestion nasale, sifflement, douleur pharyngolaryngée, dyspnée
Fréquent :	bronchospasme[1], gêne thoracique, rhinorrhée, hémoptysie[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent :	éruption cutanée[1]
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Fréquent :	arthralgie
Peu fréquent :	gonflement des articulations
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent :	fièvre
Investigations :	
Fréquent :	dégradation des tests de la fonction pulmonaire[1]

[1] Voir section c. Description de certains effets indésirables particuliers

c. Description de certains effets indésirables particuliers

Bronchospasme

Les traitements par nébulisation, y compris Cayston, peuvent être associés à un bronchospasme (une diminution rapide du VEMS ≥ 15 %). Se reporter à la rubrique 4.4.

Hémoptysie

L'inhalation de solutions pour nébulisation peut provoquer une toux réflexe qui pourrait aggraver des pathologies sous-jacentes (voir rubrique 4.4).

Réactions allergiques

L'utilisation de Cayston peut entraîner une éruption cutanée, laquelle peut être le signe d'une réaction allergique à Cayston (voir rubrique 4.4).

Dégradation des tests de la fonction pulmonaire

Une dégradation des tests de la fonction pulmonaire a été signalée lors de l'utilisation de Cayston, mais n'a pas été associée à une diminution durable du VEMS (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables rares et sévères qui suivent ont été signalés à la suite de l'utilisation parentérale d'autres produits contenant de l'aztréonam : syndrome de Lyell, anaphylaxie, purpura, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, urticaire, pétéchies, prurit, diaphorèse.

d. Population pédiatrique

Un total de 137 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant une infection chronique à *P. aeruginosa* et un VEMS ≤ 75 % de la valeur théorique a reçu Cayston dans des études cliniques de phase 2 et de phase 3 (6-12 ans, n = 35 ; 13-17 ans, n = 102).

Une fièvre a été observée avec une incidence plus élevée chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable spécifiquement associé au surdosage de Cayston n'a été identifié. La concentration plasmatique de l'aztréonam après administration de Cayston (75 mg) étant d'environ 0,6 µg/ml, tandis que la concentration sérique atteint 54 µg/ml après administration d'aztréonam injectable (500 mg), aucun problème de sécurité lié au surdosage de Cayston n'est attendu.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres bêta-lactamines,
Code ATC : J01DF01

Mécanisme d'action

L'aztréonam montre une activité *in vitro* contre des agents pathogènes aérobies à Gram négatifs, incluant *P. aeruginosa*. L'aztréonam se lie avec les protéines de liaison de la pénicilline des bactéries sensibles, ce qui entraîne une inhibition de la synthèse des parois cellulaires bactériennes, suivie d'une filamentation et d'une lyse cellulaire.

Mécanismes de résistance

La perte de sensibilité à l'aztréonam chez les patients atteints de mucoviscidose due à *P. aeruginosa* survient soit par sélection de souches avec des mutations chromosomiques, soit, dans de rares cas, par acquisition de gènes portés par des plasmides/intégrines.

Les mécanismes de résistance connus à l'aztréonam faisant intervenir la mutation des gènes chromosomiques sont les suivants : hyperexpression des bêta-lactamases de classe C AmpC et régulation par augmentation de l'activité de la pompe à efflux MexAB-OprM. Le mécanisme de résistance connu à l'aztréonam faisant intervenir l'acquisition de gènes implique l'acquisition d'enzymes bêta-lactamases à large spectre (ESBL) qui hydrolysent l'anneau à quatre éléments de l'aztréonam contenant l'azote.

Les ESBL bêta-lactamases des classes A, B et D peuvent avoir une activité contre l'aztréonam. Les bêta-lactamases de classe A pour lesquelles une hydrolyse de l'aztréonam a été signalée sont notamment celles du type VEB (principalement en Asie du sud-est), du type PER (Turquie) et des types GES et IBC (France, Grèce et Afrique du sud). De rares cas d'organismes avec métallo-bêta-lactamases (MBL), de classe B, résistants à l'aztréonam, VIM-5 (*K. pneumoniae* et *P. aeruginosa* - Turquie), VIM-6 (*P. putida* - Singapour) et VIM-7 (*P. aeruginosa* - États-Unis), ont été signalés ; il est toutefois possible que ces organismes aient exprimé des mécanismes de résistance multiples et qu'une MBL n'ait donc pas été responsable de la résistance observée à l'aztréonam. Dans de rares cas, des bêta-lactamases de classe D ont été signalées dans des isolats cliniques de *P. aeruginosa*, OXA-11 (Turquie) et OXA-45 (États-Unis), celles-ci hydrolysant l'aztréonam.

Microbiologie

Chaque expectoration de patient atteint de mucoviscidose peut contenir différents isolats de *P. aeruginosa* et chaque isolat peut présenter un niveau différent de sensibilité *in vitro* à l'aztréonam. Les méthodes de test de sensibilité antimicrobienne *in vitro* utilisées dans les traitements par l'aztréonam par voie parentérale peuvent être utilisées pour contrôler la sensibilité de *P. aeruginosa* isolé des patients atteints de mucoviscidose.

Lors des études contrôlées de phase 3 *versus* placebo ayant évalué Cayston, les concentrations locales d'aztréonam étaient généralement supérieures aux valeurs de la CMI de l'aztréonam pour *P. aeruginosa* quel que soit son niveau de sensibilité.

Le traitement par 75 mg de Cayston 3 fois par jour sur une période allant jusqu'à neuf cycles de 28 jours a conduit à des améliorations cliniques importantes des symptômes respiratoires, de la fonction pulmonaire et de la densité en UFC de *P. aeruginosa* dans les expectorations ; aucune augmentation de la CMI_{50} de *P. aeruginosa* (± 2 changements de dilution) n'a été observée, alors que la CMI_{90} a été, par intermittence, multipliée par 4 par rapport à la CMI initiale. Dans une étude de 24 semaines contrôlée évaluant Cayston *versus* un comparateur actif, aucune augmentation de la CMI_{50} de *P. aeruginosa* (± 2 changements de dilution) n'a été observée, tandis que la CMI_{90} a été multipliée par 4 par rapport à la CMI initiale. À la fin de l'étude, il est observé une augmentation du pourcentage de patients chez lesquels la CMI de l'aztréonam vis-à-vis de *P. aeruginosa* était supérieure à la concentration critique par voie parentérale (> 8 µg/ml) de 34 % au début de l'étude à 49 %, du pourcentage de patients chez lesquels *P. aeruginosa* était résistant à au moins une bêta-lactamine de 56 % au début de l'étude à 67 %, et du pourcentage de patients chez lesquels *P. aeruginosa* était résistant à l'ensemble des 6 bêta-lactamines testées de 13 % au début de l'étude à 18 %. Il existe un risque que les isolats de *P. aeruginosa* développent une résistance à l'aztréonam ou à d'autres bêta-lactamines chez les patients traités par Cayston. L'émergence d'une résistance de *P. aeruginosa* à l'aztréonam administré par voie parentérale et à d'autres bêta-lactamines peut avoir des conséquences sur le traitement des exacerbations pulmonaires aiguës par des antibiotiques systémiques. Cependant, des améliorations similaires de la fonction pulmonaire ont été observées après traitement par Cayston chez des patients avec des isolats de *P. aeruginosa* sensibles ou résistants à l'aztréonam.

Dans des études ayant évalué Cayston sur une période allant jusqu'à neuf cycles de 28 jours, il n'a été observé aucune augmentation cliniquement significative de l'isolement d'autres bactéries pathogènes respiratoires à Gram négatif apparues sous traitement (genre *Burkholderia*, *Stenotrophomonas maltophilia* et genre *Alcaligenes*). Au cours de la phase randomisée de 6 mois de l'étude

GS-US-205-0110, l'isolement de SASM et de SARM apparus sous traitement a été plus fréquemment observé chez les patients traités par Cayston que chez les patients traités par une solution de tobramycine pour nébulisation. La majorité des isolements apparus sous traitement étaient intermittents. L'isolement persistant de SASM apparu sous traitement (défini comme une absence à l'inclusion/au début de l'étude puis une présence au moins lors de 3 visites consécutives ultérieures) est survenu chez 6 % des patients traités par Cayston comparé à 3 % des patients traités par une solution de tobramycine pour nébulisation. L'isolement intermittent de SARM apparu sous traitement est survenu chez 7 % des patients traités par Cayston comparé à 1 % des patients traités par une solution de tobramycine pour nébulisation et l'isolement persistant de SARM apparu sous traitement est survenu chez 3 % des patients traités par Cayston comparé à aucun patient traité par une solution de tobramycine pour nébulisation. Dans la littérature il est fait état d'une association entre l'isolement persistant de SARM et une pathologie plus sévère et une mortalité accrue. Au cours des études cliniques avec Cayston, l'isolement de SARM n'a pas entraîné d'aggravation de la fonction pulmonaire.

Efficacité et sécurité clinique

Cayston a été comparé à une solution de tobramycine pour nébulisation sur trois cycles de traitement de 28 jours dans une étude contrôlée *versus* comparateur actif, multicentrique, randomisée (GS-US-205-0110). Les patients participant à cette étude en Europe ayant terminé au moins un cycle de Cayston ou de solution de tobramycine pour nébulisation au cours de la phase randomisée pouvaient recevoir jusqu'à trois cycles de 28 jours de Cayston dans une phase d'extension en ouvert. Les critères d'inclusion incluaient une mucoviscidose, un VEMS ≤ 75 % de la valeur théorique, une maladie pulmonaire stabilisée, une culture récente des expectorations, positive à *P. aeruginosa* et un traitement antérieur par aérosols d'antibiotiques sans intolérance aux médicaments mise en évidence.

Cayston a été évalué sur une période de 28 jours de traitement (un cycle) dans deux études randomisées, multicentriques, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo (CP-AI-005 et CP-AI-007). Les patients participant à ces études pouvaient recevoir des cycles multiples de traitement par Cayston dans le cadre d'une étude de suivi en ouvert (CP-AI-006). Les critères d'inclusion étaient notamment une mucoviscidose, un VEMS compris entre 25 % et 75 % de la valeur théorique au début de l'étude et une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa*.

Au total, 539 patients (78 % d'adultes) ont été traités dans ces études. Les études ont été réalisées en utilisant le nébuliseur Altera pour l'administration de Cayston.

GS-US-205-0110

Dans l'étude GS-US-205-0110, 268 patients atteints de mucoviscidose et ayant une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa* ont été randomisés et ont reçu Cayston (n = 136) ou une solution de tobramycine pour nébulisation (n = 132). Cinquante-neuf patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans ont été inclus dans l'étude. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir Cayston (75 mg) par inhalation 3 fois par jour ou une solution de tobramycine pour nébulisation (300 mg) 2 fois par jour. Les traitements ont été administrés en trois cycles de 28 jours suivis chacun de 28 jours sans traitement. Les co-critères principaux de jugement étaient la non-infériorité de Cayston par rapport à une solution de tobramycine pour nébulisation en termes de variation relative du VEMS en pourcentage de la valeur théorique de l'inclusion à J 28, ainsi que la supériorité de Cayston par rapport à une solution de tobramycine pour nébulisation en termes de variation réelle du VEMS en pourcentage de la valeur théorique depuis l'inclusion sur les 3 cycles de traitement (moyenne de la variation réelle du VEMS en pourcentage de la valeur théorique observée à la fin de chaque cycle de traitement).

La variation moyenne ajustée du VEMS en pourcentage de la valeur théorique, exprimée en pourcentage, entre l'inclusion et le J 28 était de 8,35 et de 0,55 dans les groupes Cayston et solution de tobramycine pour nébulisation, respectivement (différence entre les traitements : 7,80 ; $p = 0,0001$; IC

à 95 % : 3,86, 11,73). La variation réelle moyenne ajustée du VEMS en pourcentage de la valeur théorique depuis l'inclusion sur les 3 cycles de traitement, était de 2,05 et de -0,66 dans les groupes Cayston et solution de tobramycine pour nébulisation, respectivement (différence entre les traitements : 2,70 ; $p = 0,0023$; IC à 95 % : 0,98, 4,43). Le délai nécessaire avant dadministration par voie IV d'antibiotiques anti-*Pseudonomas* en relation avec les événements respiratoires était plus long pour les patients traités par Cayston que pour ceux traités par une solution de tobramycine pour nébulisation ($p = 0,0025$). Les estimations de Kaplan-Meier pour cet événement à la semaine 24 étaient de 36 % chez les patients traités par Cayston et de 54 % chez ceux traités par une solution de tobramycine pour nébulisation. En outre, par rapport à ceux traités par une solution de tobramycine pour nébulisation, les patients traités par Cayston ont été moins hospitalisés pour des événements respiratoires (40 *versus* 58, $p = 0,044$) et ont présenté moins d'événements respiratoires nécessitant l'utilisation d'antibiotiques anti-*Pseudomonas* par voie IV ou par inhalation (84 *versus* 121, $p = 0,004$). De même, l'amélioration moyenne des scores CFQ-R pour les symptômes respiratoires était supérieure chez les patients traités par Cayston par rapport à ceux traités par une solution de tobramycine pour nébulisation sur les 3 cycles de traitement (6,30 *versus* 2,17, $p = 0,019$).

Dans le sous-groupe limité de patients ayant reçu de la tobramycine par voie inhalée pendant moins de 84 jours au cours des 12 derniers mois (n = 40), les améliorations de la fonction pulmonaire à J 28 et durant les 3 cycles de traitement de 28 jours étaient numériquement plus faibles chez les patients traités par Cayston que chez ceux traités par une solution de tobramycine pour nébulisation.

CP-AI-007

Dans l'étude CP-AI-007, 164 patients adultes (majoritairement) et enfants ont été randomisés selon un ratio de 1 :1, aux groupes recevant Cayston 75 mg par inhalation (80 patients) ou le placebo (84 patients) 3 fois par jour pendant 28 jours (un cycle). Les patients ne devaient pas avoir reçu d'antibiotiques anti-pyocyaniques pendant au moins 28 jours avant le traitement par le médicament de l'étude.

La fonction pulmonaire et les symptômes respiratoires des patients se sont améliorés de façon significative entre le début de l'étude et J28 chez les patients traités par un cycle de Cayston.

CP-AI-005

Dans l'étude CP-AI-005, 246 patients adultes (majoritairement) et enfants ont été recrutés. Tous les patients ont été traités par une solution de tobramycine pour nébulisation 300 mg, 2 fois par jour pendant les quatre semaines précédant immédiatement le traitement par Cayston ou par placebo reçu 2 ou 3 fois par jour pendant 28 jours. Les patients ont continué à prendre leurs traitements préalables, notamment des antibiotiques macrolides. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 2 :2 :1 :1, aux groupes recevant Cayston 75 mg 2 ou 3 fois par jour ou le placebo à volume équivalent 2 ou 3 fois par jour pendant 28 jours immédiatement après le cycle de 28 jours de solution de tobramycine pour nébulisation en ouvert.

Le traitement par Cayston a abouti à des améliorations significatives de la fonction pulmonaire et des symptômes respiratoires à J28 chez les 66 patients ayant reçu un cycle de traitement par Cayston 75 mg, 3 fois par jour.

CP-AI-006

L'étude CP-AI-006 était une étude de suivi en ouvert faisant suite aux études CP-AI-005 et CP-AI-007, visant à évaluer la sécurité d'une exposition répétée à Cayston et les effets sur les critères d'évaluation de la maladie de cycles multiples de 28 jours. Les patients ont reçu Cayston à la même fréquence (2 ou 3 fois par jour) avec laquelle ils recevaient Cayston ou le placebo dans les études randomisées. Les patients ont continué de prendre leurs traitements préalables et, lorsque nécessaire, des antibiotiques supplémentaires ont été utilisés chez la majorité des patients pour traiter les

exacerbations. Chaque cycle de 28 jours de Cayston a été suivi d'une période de 28 jours sans traitement. Sur les neuf cycles de traitement de 28 jours, les mesures de la fonction pulmonaire (VEMS), les scores CFQ-R pour les symptômes respiratoires et la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations ont fait apparaître une tendance à l'amélioration lorsque les patients étaient sous traitement par rapport aux périodes sans traitement. Cependant, en raison de la nature non contrôlée de l'étude et des traitements concomitants utilisés, aucune conclusion ne peut être émise sur la durabilité du bénéfice observé à court terme sur les cycles de traitement ultérieurs.

Population pédiatrique

Un total de 137 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant une infection chronique à *P. aeruginosa* et un VEMS ≤ 75 % de la valeur théorique a reçu Cayston dans les études cliniques de phase 2 et de phase 3. Avec Cayston, les patients pédiatriques ont montré des améliorations cliniques déterminées par une augmentation du VEMS, une amélioration des scores CFQ-R pour les symptômes respiratoires et une baisse de la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations. Sur la base de cette expérience clinique, Cayston est indiqué chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus en cycles répétés de 28 jours de traitement suivis chacun de 28 jours sans traitement.

Lors d'une étude de phase 2 en ouvert (GS-US-205-0162), 105 patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 18 ans (24 patients âgés de 3 mois à < 2 ans ; 25 patients âgés de 2 ans à < 6 ans ; 56 patients âgés de 6 ans à < 18 ans) atteints de mucoviscidose et présentant une infection documentée à *P. aeruginosa*, (colonisation initiale ou nouvellement apparue) ont reçu Cayston 3 fois par jour pendant un cycle unique de 28 jours.

Sur les 101 patients, présentant tous des cultures positives à *P. aeruginosa* dans les 30 jours précédant le recrutement dans l'étude et ayant terminé le cycle de traitement de 28 jours, 56 d'entre eux (55,4%) n'étaient plus porteurs de *P. aeruginosa* à l'inclusion. 89,1 % (n = 90) n'étaient plus porteurs de *P. aeruginosa* à la fin du traitement (J28) et 75,2 % (n = 76) n'étaient plus porteurs de *P. aeruginosa* 1 mois après la fin du traitement (J56). Au total, 79 patients ayant terminé un cycle de traitement de 28 jours et n'ayant pas reçu d'autres antibiotiques anti-pyocyaniques au cours de la période de traitement étaient évaluables 6 mois après la fin du traitement ; parmi eux, 58,2 % (n = 46) n'étaient toujours pas porteurs de *P. aeruginosa* pendant cette période.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cayston dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de mucoviscidose et présentant une infection pulmonaire/une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Concentrations dans les expectorations

Il a été observé une variabilité considérable des concentrations d'aztréonam dans les expectorations de chaque patient. A partir des données cumulées des études de phase 3 contrôlées *versus* placebo, les concentrations moyennes dans les expectorations de 195 patients atteints de mucoviscidose dix minutes après l'administration d'une dose unique de 75 mg de Cayston à J0, J14 et J28, ont été respectivement de 726 µg/g, 711 µg/g et 715 µg/g, ce qui montre l'absence d'accumulation de l'aztréonam après des administrations répétées.

Concentrations plasmatiques

Il a été observé une variabilité considérable des concentrations d'aztréonam dans le plasma de chaque patient.

Une heure après l'administration d'une dose unique de 75 mg de Cayston (soit à peu près au pic de concentration plasmatique), la concentration plasmatique moyenne chez les patients atteints de mucoviscidose était de 0,59 µg/ml. Les concentrations plasmatiques moyennes au pic à J0, J14 et J28 au cours d'un cycle de traitement par 75 mg de Cayston 3 fois par jour ont été respectivement de 0,55 µg/ml, 0,67 µg/ml et 0,65 µg/ml, ce qui montre l'absence d'accumulation systémique de l'aztréonam après une administration 3 fois par jour. A titre de comparaison, la concentration sérique de l'aztréonam après administration d'aztréonam injectable (500 mg) est d'environ 54 µg/ml.

Les concentrations plasmatiques d'aztréonam des patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 6 ans sont comparables à celles observées chez les enfants âgés de > 6 ans, les adolescents et les adultes.

Distribution

Le taux d'aztréonam lié aux protéines plasmatiques est d'environ 77 % aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes.

Métabolisme

L'aztréonam est faiblement métabolisé. Le principal métabolite (SQ26,992) est inactif et formé par l'ouverture du cycle bêta-lactame due à l'hydrolyse. Des données d'élimination d'étude indiquent qu'environ 10 % de la dose est excrétée sous la forme de ce métabolite.

Élimination

La demi-vie d'élimination sérique de l'aztréonam est d'environ 2,1 heures pour l'administration par inhalation, ce qui est similaire aux valeurs rapportées pour l'aztréonam injectable. Environ 10 % de la dose totale de Cayston est excrétée dans les urines sous forme inchangée, contre 60 à 65 % suite à l'administration intraveineuse d'aztréonam injectable. L'aztréonam absorbé par voie systémique est éliminé à peu près pour moitié par sécrétion tubulaire active et pour moitié par filtration glomérulaire.

Propriétés pharmacocinétiques chez les populations particulières

Âge et sexe

Il n'a été relevé aucun effet cliniquement significatif de l'âge ou du sexe sur les propriétés pharmacocinétiques de Cayston.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

Propriétés pharmacocinétiques de l'aztréonam injectable

Les pics de concentration de l'aztréonam sont atteints une heure environ après l'administration IM. Après administration de doses uniques identiques par IM ou IV, les concentrations sériques à 1 heure (1,5 heure après le début de la perfusion IV) ont été comparables et les pentes d'élimination sont similaires. La demi-vie sérique de l'aztréonam a été de 1,7 heure en moyenne chez les sujets présentant une fonction rénale normale, quelles que soient la dose et la voie d'administration. Chez les sujets sains, 60-70 % d'une dose unique IM ou IV ont été retrouvés dans les urines dans un délai de 8 heures, l'excrétion urinaire étant pratiquement achevée au bout de 12 heures.

Population pédiatrique

Les études contrôlées *versus* placebo de phase 2 et de phase 3 soumises dans le cadre de l'enregistrement ont permis de comparer les concentrations plasmatiques 1 heure après l'administration de Cayston, par âge (6 à 12 ans, 13 à 17 ans, et ≥ 18 ans). Les données de ces études ont révélé des différences minimes dans les concentrations plasmatiques moyennes d'aztréonam entre les groupes d'âge, chez les patients recevant Cayston 75 mg 3 fois par jour.

Les données groupées de concentration dans les expectorations provenant des études soumises dans le cadre de l'enregistrement de phase 2 et de phase 3 ont mis en évidence des données en faveur de concentrations moyennes inférieures dans les expectorations des patients âgés de 13 à 17 ans après administration d'une dose de Cayston 75 mg 3 fois par jour. Cependant, toutes les valeurs de concentration moyenne dans les expectorations étaient associées à des écarts-types relativement importants.

5.3 Données de sécurité préclinique

Une étude de toxicologie avec le produit inhalé menée sur 104 semaines chez le rat afin d'évaluer la cancérogénèse à doses croissantes de Cayston n'a fait apparaître aucune augmentation du nombre de tumeurs malignes liée au médicament.

Les études de génotoxicité (aberrations chromosomiques et test de mutation sur cellules de lymphome de souris) de l'aztréonam ont été négatives.

Des études de fertilité, de tératogénicité et de toxicité péri et post-natale ont été menées chez le rat à des doses quotidiennes allant jusqu'à 750 mg/kg d'aztréonam administré par voie intraveineuse sans qu'aucun effet indésirable n'apparaisse. Le taux de survie en période d'allaitement a été légèrement réduit dans les portées de rats ayant reçu la dose la plus élevée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon de poudre
L-lysine

Ampoule de solvant
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon de poudre : 4 ans.

Solvant : 3 ans.

Il est recommandé de prendre Cayston immédiatement après reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée doit être conservée entre 2°C et 8°C et utilisée dans les

8 heures. La durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon de poudre et ampoule de solvant : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Peut être conservé hors du réfrigérateur mais à une température ne dépassant pas 25°C pendant un maximum de 28 jours.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de poudre : Flacon en verre brun de type I avec bouchon en caoutchouc siliconé gris et opercule en aluminium avec ou sans capuchon bleu.

Solvant : Ampoule de 1 ml en polyéthylène de faible densité.

Chaque boîte de 28 jours de traitement par Cayston contient 84 flacons de Cayston lyophilisé et 88 ampoules de solvant. Les quatre ampoules supplémentaires de solvant sont fournies en cas de perte accidentelle.

Les présentations suivantes sont disponibles :
- Boîte de 28 jours de traitement par Cayston
- Boîte de 28 jours de traitement par Cayston plus un nébuliseur Altera.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Cayston doit être reconstitué exclusivement à l'aide du solvant fourni. Une fois reconstitué, Cayston est une solution limpide, incolore à légèrement colorée.

Il est recommandé d'administrer Cayston immédiatement après sa reconstitution avec le solvant. Cayston doit être reconstitué uniquement avant son administration. Ouvrir un flacon en verre contenant Cayston en détachant et en soulevant le capuchon bleu ou en soulevant l'opercule en métal, retirer l'anneau en métal en tirant délicatement sur l'opercule (une petite pince ou une pince à épiler peuvent être utilisées pour retirer l'anneau en métal si nécessaire) et retirer le bouchon en caoutchouc gris. Presser une ampoule de solvant pour en verser le contenu dans le flacon en verre. Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre. Verser ensuite la solution de Cayston reconstituée dans le nébuliseur Altera et administrer la dose.

Cayston doit être administré par inhalation sur une durée de 2 à 3 minutes, à l'aide d'un nébuliseur Altera, prévu spécifiquement pour Cayston, et du tamis générateur d'aérosols Altera raccordé à une unité de commande eBase ou eFlow rapid. Cayston ne doit pas être utilisé avec un autre type de dispositif ou de tamis générateur d'aérosols. Cayston ne doit pas être mélangé à un autre médicament dans le nébuliseur Altera. Ne pas introduire d'autres médicaments dans le nébuliseur Altera.

Ne pas reconstituer ou mélanger Cayston avec d'autres solvants ou d'autres médicaments. Ne pas reconstituer plus d'une dose à la fois. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences International Ltd
Granta Park
Abington
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/543/001
EU/1/09/543/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 septembre 2009
Date de dernier renouvellement : 21 septembre 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTERNE DE CAYSTON (comportant une Blue Box – présentation sans le nébuliseur Altera).

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cayston 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur
aztréonam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 75 mg d'aztréonam.
Après reconstitution, 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur contient 75 mg d'aztréonam (sous forme de lysine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Flacon de poudre contenant également : L-lysine

Ampoule de solvant contenant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur

84 flacons à usage unique
88 ampoules de 1 ml de solvant à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée uniquement. Reconstituer avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

La poudre doit être mélangée uniquement avec le solvant fourni.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Peut être conservé hors du réfrigérateur mais à une température ne dépassant pas 25°C pendant un maximum de 28 jours.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences International Ltd
Granta Park
Abington
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/543/001: Boîte de 28 jours de traitement par Cayston

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cayston 75 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTERNE
(Boite externe comportant une Blue Box et contenant un carton de 28 jours de traitement par Cayston plus un nébuliseur Altera)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cayston 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur
aztréonam

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 75 mg d'aztréonam.
Après reconstitution, 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur contient 75 mg d'aztréonam (sous forme de lysine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Flacon de poudre contenant également : L-lysine

Ampoule de solvant contenant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur

84 flacons à usage unique
88 ampoules de 1 ml de solvant à usage unique

Cette boîte contient un nébuliseur Altera.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée uniquement. Reconstituer avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

La poudre doit être mélangée uniquement avec le solvant fourni.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Peut être conservé hors du réfrigérateur mais à une température ne dépassant pas 25°C pendant un maximum de 28 jours.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences International Ltd
Granta Park
Abington
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/543/002: Boîte de 28 jours de traitement par Cayston plus un nébuliseur Altera

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cayston 75 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTERNE CAYSTON (ne comportant pas de Blue Box – Pour utilisation uniquement en association au nébuliseur Altera).

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cayston 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur
aztréonam

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 75 mg d'aztréonam.
Après reconstitution, 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur contient 75 mg d'aztréonam (sous forme de lysine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Flacon de poudre contenant également : L-lysine

Ampoule de solvant contenant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur

84 flacons à usage unique
88 ampoules de 1 ml de solvant à usage unique

Les éléments de cette présentation ne peuvent être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée uniquement. Reconstituer avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

La poudre doit être mélangée uniquement avec le solvant fourni.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Peut être conservé hors du réfrigérateur mais à une température ne dépassant pas 25°C pendant un maximum de 28 jours.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences International Ltd
Granta Park
Abington
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/543/002: Boîte de 28 jours de traitement par Cayston plus un nébuliseur Altera

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cayston 75 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE INTERIEURE DE CAYSTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cayston 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur
aztréonam

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 75 mg d'aztréonam.
Après reconstitution, 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur contient 75 mg d'aztréonam (sous forme de lysine).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Flacon de poudre contenant également : L-lysine

Ampoule de solvant contenant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur

42 flacons à usage unique
44 ampoules de 1 ml de solvant à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée uniquement. Reconstituer avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

La poudre doit être mélangée uniquement avec le solvant fourni.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Peut être conservé hors du réfrigérateur mais à une température ne dépassant pas 25°C pendant un maximum de 28 jours.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences International Ltd
Granta Park
Abington
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/543/001: Boîte de 28 jours de traitement par Cayston
EU/1/09/543/002: Boîte de 28 jours de traitement par Cayston plus un nébuliseur Altera

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cayston 75 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE DU FLACON DE CAYSTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cayston 75 mg, poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur
aztréonam

Voie inhalée uniquement.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

75 mg

6. AUTRES

GILEAD

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE DE L'AMPOULE DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvent for Cayston
Sodium Chloride 0.17%

2. MODE D'ADMINISTRATION

Inhalation use only

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml

6. AUTRES

GILEAD SCIENCES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Cayston 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur
Aztréonam

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cayston et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cayston ?
3. Comment prendre Cayston ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cayston
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cayston et dans quel cas est-il utilisé ?

Cayston (aztréonam) est un antibiotique utilisé dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose. La mucoviscidose est une maladie héréditaire potentiellement fatale qui touche les glandes muqueuses des organes internes, en particulier les poumons, mais également le foie, le pancréas et le système digestif. Au niveau pulmonaire, la mucoviscidose obstrue les poumons avec des sécrétions (mucus) très épaisses, ce qui rend la respiration difficile.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cayston ?

Ne prenez jamais Cayston

- **si vous êtes allergique** à l'aztréonam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Cayston :
- si vous êtes **allergique à tout autre antibiotique** (comme les pénicillines, céphalosporines et/ou carbapénèmes) ;
- si vous êtes intolérant(e) à d'autres médicaments inhalés ou si ceux-ci provoquent chez vous une oppression dans la poitrine ;
- si vous avez **des problèmes de reins** ;
- s'il vous est **déjà arrivé de cracher du sang** ou si vous crachez actuellement du sang;
- si vous avez déjà eu de **mauvais résultats** à vos **tests de fonction pulmonaire**

Si vous êtes dans l'un de ces cas, **signalez-le à votre médecin** avant de commencer à utiliser Cayston.

Enfants et adolescents

Cayston ne doit pas être utilisé chez les enfants en dessous de 6 ans.

Autres médicaments et Cayston

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'utilisation de Cayston chez la femme enceinte ; par conséquent, vous ne devez pas prendre Cayston pendant la grossesse sauf si vous en avez spécifiquement discuté avec votre médecin.

Si vous prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de prendre Cayston. Vous pouvez allaiter pendant votre traitement par Cayston car la quantité de Cayston susceptible d'être absorbée par votre enfant au cours de l'allaitement est extrêmement faible.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet de Cayston sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est attendu.

3. Comment prendre Cayston ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est :

- **Prenez Cayston 3 fois par jour en cycles répétés de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement.** Chacune des trois doses doit être prise par inhalation à quatre heures d'intervalle au moins, à l'aide d'un nébuliseur Altera. Avec ce nébuliseur Altera, vous pouvez utiliser soit une unité de commande eBase, soit une unité de commande eFlow rapid.

- Chaque dose est constituée du mélange d'un flacon de Cayston avec une ampoule de solvant. Cayston doit être mélangé avec un solvant avant d'être inhalé à l'aide du nébuliseur Altera.

Introduisez la solution de Cayston préparée dans le nébuliseur Altera (voir ci-dessous). Il faut environ 2 à 3 minutes pour inhaler la totalité de chaque préparation.

Utilisez un bronchodilatateur avant chaque utilisation de Cayston. Les bronchodilatateurs à action rapide peuvent être pris entre 15 minutes et 4 heures avant l'administration de chaque dose de Cayston et les bronchodilatateurs de longue durée d'action, entre 30 minutes et 12 heures avant l'administration de chaque dose de Cayston.

Si vous recevez d'autres traitements par inhalation de la mucoviscidose, il est recommandé d'observer l'ordre d'utilisation suivant :

1. bronchodilatateur
2. mucolytiques (médicament contribuant à dissoudre le mucus épais produit dans les poumons)

et pour finir :

3. Cayston

Ne mélangez Cayston à aucun autre médicament dans le nébuliseur Altera.
- Ne mettez pas d'autres médicaments dans le nébuliseur Altera.
- Ne mettez pas d'aztréonam sous sa forme injectable (intraveineuse) dans le nébuliseur Altera. L'aztréonam injectable ne convient pas à l'inhalation.

Comment prendre Cayston à l'aide du nébuliseur Altera

Vous aurez besoin du matériel suivant :
- Un flacon de Cayston en verre brun avec ou sans capuchon bleu.
- Une ampoule de solvant en plastique (à base de chlorure de sodium à 0,17 % M/V). Les informations figurant sur l'ampoule de solvant sont fournies uniquement en anglais (voir rubrique 6).
- Un nébuliseur Altera équipé d'un tamis générateur d'aérosols Altera raccordé à une unité de commande eFlow du type 178 (eFlow rapid) ou du type 678 (eBase).

Vous devez utiliser le nébuliseur Altera prévu spécifiquement pour Cayston, équipé d'un tamis générateur d'aérosols Altera. Ne tentez pas de prendre Cayston avec un autre type de nébuliseur (même le nébuliseur eFlow rapid).

Vérifiez que votre nébuliseur fonctionne correctement avant de commencer le traitement par Cayston. Lisez attentivement le mode d'emploi du fabricant fourni avec le kit de nébulisation Altera.

Préparation de la dose de Cayston à inhaler

- Ne préparez Cayston que lorsque vous êtes prêt(e) à l'administrer.
- N'utilisez pas Cayston si vous remarquez que l'emballage n'est pas intact.
- N'utilisez pas Cayston si le médicament a été conservé hors du réfrigérateur pendant plus de 28 jours.
- N'utilisez pas le solvant ou la solution de Cayston reconstituée si le liquide est trouble ou contient des particules.

1. **Sortez un flacon de Cayston en verre brun et une ampoule de solvant** de la boîte. Les ampoules de solvant doivent être séparées les unes des autres en tirant délicatement dessus.

2. **Tapotez délicatement le flacon en verre brun** contenant Cayston afin que la poudre se tasse au fond. Ceci permet de s'assurer que la dose correcte de médicament est préparée.

3. **Ouvrez le flacon en verre brun :** détachez et soulevez le capuchon bleu ou soulevez l'opercule en métal qui le recouvre (figure 1a) puis tirez vers le bas (figure 1b) afin de retirer soigneusement la totalité de l'anneau et du capuchon en métal qui ferme le flacon (figure 1c). Jetez l'anneau à la poubelle. Retirez le bouchon en caoutchouc avec précaution.

4. **Ouvrez l'ampoule de solvant** en tournant la tête de l'ampoule. Pressez l'ampoule pour en vider complètement le contenu dans le flacon (figure 1d). Ensuite, faites tourner délicatement le mélange dans le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre et obtention d'un liquide limpide.

Il est préférable de prendre Cayston immédiatement après préparation de la solution. Si toutefois vous ne pouvez pas utiliser tout de suite la dose préparée, remettez le bouchon en place sur le flacon et placez ce dernier au réfrigérateur. Utilisez la solution préparée dans les 8 heures.

Figure 1a

Figure 1b

Figure 1c

Figure 1d

Préparation du nébuliseur Altera pour la prise de Cayston

1. **Veillez à placer le nébuliseur Altera** sur une surface plate et stable.

2. **Retirez le couvercle du réservoir à médicament** en le faisant tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

3. **Versez** dans le réservoir à médicament du nébuliseur Altera **la totalité de la solution de Cayston préparée dans le flacon** (figure 2a). Veillez à vider complètement le flacon. Si nécessaire, tapotez délicatement le flacon contre le bord du réservoir à médicament.

4. **Fermez le réservoir à médicament** en alignant les marques du couvercle du réservoir à médicament sur les fentes du réservoir. Appuyez sur le couvercle et faites-le tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il ne puisse plus tourner (figure 2b).

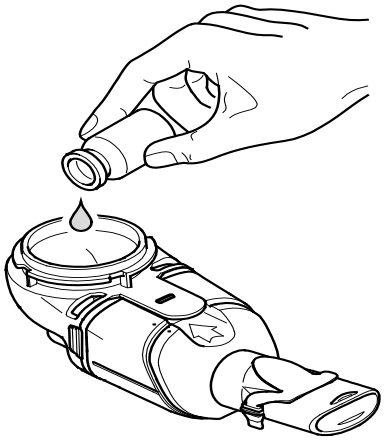

Figure 2a

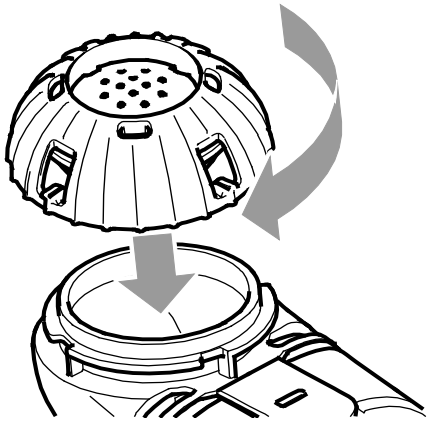

Figure 2b

Utilisation du nébuliseur Altera pour l'administration de Cayston

1. **Commencez le traitement.** Installez-vous confortablement en position assise, en vous tenant droit(e). Tenez l'appareil à l'horizontale et placez l'embout buccal dans votre bouche en refermant vos lèvres autour de l'embout (figure 3).

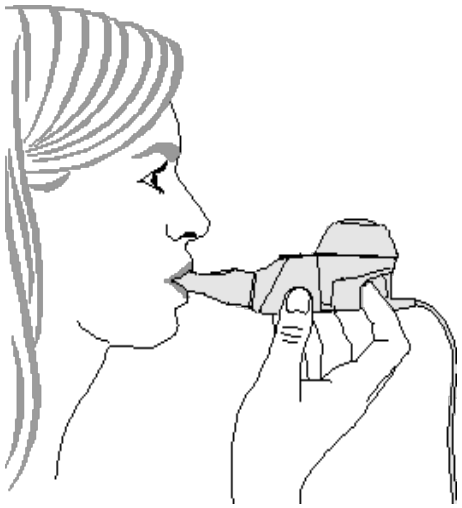

Figure 3

Maintenez l'appareil en position horizontale.

2. **Appuyez sur la touche On/Off** de l'unité de commande **et maintenez-la enfoncée** pendant quelques secondes. Vous entendrez une tonalité (« bip ») et le voyant lumineux passera au vert.

3. **Au bout de quelques secondes,** une vaporisation commencera à se diffuser dans la chambre du nébuliseur Altera. Si la vaporisation ne se déclenche pas, reportez-vous au manuel d'utilisation Altera pour plus d'informations.

4. **Respirez normalement** (inspirez et expirez) dans l'embout buccal. Evitez de respirer par le nez. Continuez à inspirer et expirer tranquillement jusqu'à la fin du traitement.

5. **Une fois que le médicament aura été administré en totalité,** vous entendrez un signal sonore signifiant « traitement terminé » (2 « bips »).

6. **Une fois le traitement terminé,** ouvrez le couvercle du réservoir à médicament pour vérifier que tout le médicament a été administré. Il est possible qu'il reste quelques gouttes de médicament dans le réservoir à la fin du traitement. Au cas où il reste plus que quelques gouttes de liquide, refermez le couvercle du réservoir à médicament et reprenez le traitement.

7. **Une fois le traitement terminé,** déconnectez l'unité de commande et démontez le nébuliseur Altera pour le nettoyer et le désinfecter. Pour connaître les procédures complètes de nettoyage et de désinfection, reportez-vous au mode d'emploi du fabricant fourni avec le nébuliseur Altera.

Si vous devez arrêter le traitement avant la fin

8. Si, pour une quelconque raison, vous devez interrompre le traitement avant de l'avoir terminé, appuyez sur la touche On/Off et maintenez-la enfoncée pendant une seconde complète. Pour reprendre le traitement, appuyez de nouveau sur la touche On/Off pendant une seconde complète puis recommencez le traitement.

Remplacement du nébuliseur Altera

Le nébuliseur Altera est conçu pour fonctionner pendant trois cycles de 28 jours de traitement par Cayston s'il est utilisé conformément aux instructions. Passé ce délai, vous devez remplacer le nébuliseur Altera, y compris le tamis générateur d'aérosols. Si vous remarquez que l'appareil fonctionne moins bien avant la fin des trois cycles (par exemple, si la diffusion de la vaporisation tarde

davantage à apparaître, c'est-à-dire si elle met plus de 5 minutes), reportez-vous au mode d'emploi du nébuliseur Altera.

Si vous avez pris plus de Cayston que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Cayston que vous n'auriez dû, parlez-en immédiatement à un médecin ou à un pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Cayston

Si vous avez oublié une dose, vous pouvez tout de même prendre les 3 doses quotidiennes tant que vous respectez un intervalle d'au moins 4 heures entre chacune. Si vous ne pouvez pas les espacer de 4 heures, renoncez simplement à la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Cayston

N'interrompez pas votre traitement par Cayston sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous présentez une éruption cutanée, prévenez immédiatement votre médecin car cela pourrait signifier que vous faites une réaction allergique à Cayston.

La fréquence des effets indésirables potentiels énumérés ci-dessous est définie selon les conventions suivantes :
très fréquent (atteint plus de 1 utilisateur sur 10)
fréquent (atteint entre 1 et 10 utilisateurs sur 100)
peu fréquent (atteint entre 1 et 10 utilisateurs sur 1 000)
rare (atteint entre 1 et 10 utilisateurs sur 10 000)
très rare (atteint moins de 1 utilisateur sur 10 000)
fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Effets indésirables très fréquents
- Toux
- Nez bouché
- Respiration sifflante
- Mal de gorge
- Essoufflement
- Fièvre. Cela peut être plus fréquent chez les enfants que chez les adultes.

Effets indésirables fréquents
- Difficulté à respirer
- Gêne dans la poitrine
- Nez qui coule
- Crachat de sang
- Eruption cutanée
- Douleurs articulaires
- Dégradation des tests de la fonction pulmonaire

Effets indésirables peu fréquents
- Gonflement des articulations

Les effets indésirables suivants ont été observés après utilisation d'aztréonam injectable, mais pas après la prise de Cayston : gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge avec difficultés à avaler ou à respirer, transpiration, irritation de la peau et peau qui pèle, éruptions cutanées avec démangeaisons, bouffées de chaleur, apparition de petits points rouges et, dans de très rares cas, de cloques sur la peau. Tous ces effets peuvent être des signes d'une réaction allergique.

En tant que médicament à inhaler, Cayston peut vous faire tousser, ce qui pourrait vous amener à cracher du sang. S'il vous est déjà arrivé de cracher du sang ou si vous crachez actuellement du sang, vous devez utiliser Cayston uniquement si votre médecin estime que les bénéfices associés à la prise de ce médicament sont supérieurs au risque de cracher du sang.

Il est possible que les tests de votre fonction pulmonaire se dégradent temporairement au cours du traitement par Cayston, mais cet effet ne dure généralement pas.

Si vous présentez l'un de ces effets, informez-en immédiatement votre médecin.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cayston

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon, sur l'ampoule de solvant et sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon de poudre et ampoule de solvant :
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Avant ouverture, les flacons peuvent également être conservés hors du réfrigérateur, mais à une température ne dépassant pas 25°C pendant un maximum de 28 jours.

Utilisez ce médicament immédiatement après l'avoir préparé. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution préparée doit être conservée entre 2°C et 8°C et utilisée dans les 8 heures. Ne préparez pas plus d'une dose à la fois.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage n'est pas intact.

N'utilisez pas ce médicament s'il a été conservé hors du réfrigérateur pendant plus de 28 jours.

N'utilisez pas le solvant ou la solution du médicament reconstituée si le liquide est trouble ou contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contiennent Cayston et le solvant

- Le flacon de poudre contient 75 mg d'aztréonam (le principe actif) sous forme de lysine.
- L'ampoule de solvant contient de l'eau pour préparations injectables et du chlorure de sodium. Les inscriptions imprimées sur l'ampoule sont disponibles uniquement en anglais. Les informations figurant sur l'ampoule sont présentées ci-dessous :

Solvant pour Cayston Chlorure de sodium à 0,17 %
Voie inhalée uniquement
1 ml
GILEAD SCIENCES

Qu'est-ce que Cayston et contenu de l'emballage extérieur

Cayston est une poudre lyophilisée stérile de couleur blanche à blanchâtre.

Cayston est fourni dans un flacon en verre brun de 2 ml avec un bouchon en caoutchouc gris et un opercule détachable en aluminium avec ou sans capuchon bleu.

Le solvant (1 ml) est fourni dans une ampoule en plastique.

Chaque boîte de 28 jours de traitement par Cayston contient 84 flacons de Cayston lyophilisé et 88 ampoules de solvant. Les quatre ampoules supplémentaires de solvant sont fournies en cas de perte accidentelle.

Les présentations suivantes sont disponibles :
- Boîte de 28 jours de traitement par Cayston
- Boîte de 28 jours de traitement par Cayston plus un nébuliseur Altera.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Gilead Sciences International Ltd
Granta Park
Abington
Cambridge
CB21 6GT
Royaume-Uni

Fabricant :

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 2 401 35 79

България
Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika
Gilead Sciences s.r.o
Tel: + 420 222 191 546

Danmark
Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland
Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti
Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: +30 210 8930 100

España
Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France
Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland
Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Ísland
Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia
Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Lietuva
Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 2 401 35 79

Magyarország
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland
Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge
Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Suomi/Finland
Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Κύπρος
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija
Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige
Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom
Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113700

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.